

Age related differences and quality of life in rectal cancer surgery

Citation for published version (APA):

Orsini, R. G. (2016). *Age related differences and quality of life in rectal cancer surgery: A step towards patient tailored rectal cancer treatment*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20161216ro>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161216ro](https://doi.org/10.26481/dis.20161216ro)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Het coloncarcinoom (dikke darm kanker) is een van de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland. Ongeveer 1/3 van deze carcinomen betreft het rectumcarcinoom (endeldarm kanker). De incidentie is de afgelopen jaren toegenomen, waarbij er in 2015 4.342 nieuwe gevallen zijn ontdekt. Het rectumcarcinoom wordt met name gediagnosticeerd bij de oudere patiënten, waarvan meer dan 75% ouder is dan 60 jaar. Het rectumcarcinoom komt echter niet alleen bij ouderen voor, ook bij jongeren wordt een stijgende incidentie gezien. Door de vergrijzing is de verwachting dat de incidentie van het rectumcarcinoom zal toenemen over de jaren.

Sinds de jaren '90 is de behandeling van het rectumcarcinoom sterk verbeterd. Zowel het verbeteren van de chirurgische techniek (TME) als het toevoegen van neo-adjuvante behandeling (radiotherapie / chemoradiatie) hebben bijgedragen aan een betere overleving. Het rectumcarcinoom is hierbij een curabele ziekte geworden. In **Chapter 2** wordt een overzicht gegeven over hoe de moderne behandeling van het rectumcarcinoom tot stand is gekomen. In dit hoofdstuk wordt niet alleen aandacht geschonken aan de ontwikkelingen op chirurgisch gebied, maar ook aan de verbeteringen in de multidisciplinaire aanpak van het rectumcarcinoom, waarbij optimale beeldvorming, pathologie en samenwerking tussen alle disciplines noodzakelijk is.

Ondanks alle verbeteringen in radio- en chemotherapie, is chirurgie tot op heden de belangrijkste speler in de behandeling. Voor het voorkomen van een lokaal recidief is een radicale resectie (schone snijranden) essentieel. Door het toevoegen van neo-adjuvante behandeling is het mogelijk om bij lokaal voortgeschreden carcinomen (ingroei in andere structuren) orgaan sparend te kunnen opereren. Helaas is bij een deel van de patiënten een uitgebreidere resectie met medenemen van andere organen (bv. blaas/prostaat/vagina) noodzakelijk om tumorvrije snijranden te verkrijgen. Tijdens deze operatie wordt een definitief colo- en/of urostoma aangelegd. Dit zijn majeure operaties met kans op ernstige complicaties.

Dit proefschrift zal ingaan op enkele belangrijke vraagstukken in de behandeling van het rectumcarcinoom. Het geeft inzicht in verschillen tussen leeftijdsgroepen (jong/oud) ten aanzien van tumorkarakteristieken, behandeling en overleving. Daarnaast is er aandacht voor invloed van deze tumoren en diens behandeling op de kwaliteit van leven van deze patiënten. Het doel van dit proefschrift is om de behandeling van het rectumcarcinoom meer te individualiseren, kijkend naar de best mogelijke oncologische uitkomst en tevens behoud van kwaliteit van leven voor alle rectumcarcinoom patiënten.

Leeftijdsverschillen in de behandeling van het rectumcarcinoom

Zoals eerder gezegd is er niet alleen een stijgende incidentie van het rectumcarcinoom bij ouderen, maar wordt dit ook gezien bij patiënten ≤ 40 jaar. In de huidige literatuur is er weinig bekend over de kenmerken van deze tumoren en de uitkomst van behandeling in deze groep jonge patiënten. In **Chapter 3** zijn de verschillen in tumorkarakteristieken, behandeling en overleving bestudeerd van 37.000 patiënten. Hiervoor zijn data van de Nederlandse kankerregistratie (NKR) gebruikt. Het NKR registreert sinds 1989 alle nieuwe patiënten met een vorm van kanker.

Voor deze studie zijn meer dan 37.000 patiënten met een rectumcarcinoom in de leeftijd tot 70 jaar geïncludeerd. Deze patiënten zijn verdeeld in een “jongere” groep (≤ 40 jaar) en een “oudere” groep (41-70 jaar) en met elkaar vergeleken. Een belangrijke bevinding is dat jonge patiënten zich vaker presenteren met prognostisch ongunstigere tumoren in een gevorderd stadium t.o.v. oudere patiënten. Ondanks deze meer kwaadaardige tumoren is overleving tussen beide groepen gelijk, en een jongere leeftijd was zelfs voorspellend voor een betere overleving. Dit wil zeggen dat de behandeling die jongeren ondergaan in ieder geval resulteert in een gelijke of mogelijk betere overleving vergeleken met oudere patiënten, ondanks de prognostisch ongunstige tumorkenmerken. Onze studie liet ook een toegevoegde waarde zien van adjuvante chemotherapie voor de overleving van jonge patiënten, echter hier dient nader onderzoek naar gedaan te worden alvorens dit te standaardiseren, aangezien selectiebias waarschijnlijk een grote rol speelt.

Bij het lokaal voortgeschreden carcinoom is vaak uitgebreidere behandeling nodig. Deze behandeling gaat gepaard met een grote morbiditeit, hierdoor lopen ouderen patiënten het risico niet curatief behandeld te worden. **Chapter 4** geeft meer inzicht in de morbiditeit en mortaliteit van de intensieve behandeling bij uitgebreidere tumoren (lokaal voortgeschreden of een lokaal recidief). Hiervoor zijn alle patiënten geanalyseerd met een lokaal voortgeschreden (cT4) of lokaal recidief, geopereerd in het Catharina Ziekenhuis tussen 2005-2013. Van de cT4 patiëntengroep <75 jaar had 56% en van de groep ≥ 75 jaar 69% tenminste één complicatie. Voor de lokaal recidief groep was dit respectievelijk 75% en 96%, voor beide leeftijdsgroepen. Ondanks deze hoge morbiditeit is de 1-maands mortaliteit voor beide groepen laag. Voor de cT4 patiënten >75 jaar is dit echter een zware onderschatting voor de 1-jaarsoverleving, waarbij er een 1-jaars sterfte is van 20% ten opzichte van 5% in de jongere leeftijdsgroep. Bij patiënten behandeld voor een lokaal recidief is de postoperatieve sterfte ook een onderschatting van de 1-jaars sterfte, maar deze is niet leeftijdsafhankelijk en waarschijnlijk ziekte gerelateerd. **Chapter 4** laat zien dat ouderen in staat zijn om deze uitgebreidere behandelingen te doorstaan. Er moet echter meer aandacht komen voor verbetering in 1-jaars overleving van oudere patiënten. Toekomstig onderzoek zou zich kunnen richten op methodes voor betere

patiëntselectie of optimaliseren van de perioperatieve conditie en voedingsstatus in deze specifieke patiëntengroep.

Kwaliteit van leven na behandeling van het rectumcarcinoom

Doordat de behandeling van het rectumcarcinoom over de afgelopen decennia sterk is verbeterd wordt kwaliteit van leven na behandeling steeds belangrijker. Immers, we moeten streven naar die behandeling die niet alleen de beste kans op overleving biedt, maar ook met behoud van kwaliteit van leven. Om de invloed van tumorstadium, chirurgie en stoma te bestuderen op de kwaliteit van leven (QOL) zijn een drietal studies verricht met behulp van gevalideerde vragenlijsten. In **Chapter 5** wordt de QOL van patiënten met verschillende tumorstadia met elkaar vergeleken. Patiënten die zijn behandeld voor een lokaal recidief rapporteerden een lagere kwaliteit van leven vergeleken met lokale tumoren en lokaal voortgeschreden tumoren. Als onderdeel van QOL is ook gekeken naar seksueel functioneren. Alle patiëntengroepen rapporteerden een slechter seksueel functioneren vergeleken met gezonde individuen. Opmerkelijk was dat slechts een enkeling hiervoor hulpmiddelen gebruikte. Daarnaast was minder dan 50% van de mannen en 35% van de vrouwen seksueel actief na behandeling.

Zoals eerder vermeld is uitgebreidere chirurgie vaker nodig bij lokaal voortgeschreden tumoren, omdat deze zich niet houden aan anatomische grenzen en ingroeien in andere structuren. Doordat het rectum gelokaliseerd is in het kleine bekken, waar de urogenitale structuren dicht tegen het rectum zijn aangelegd, zijn deze structuren het vaakst aangedaan. Met neo-adjuvante behandeling wordt gepoogd deze tumoren kleiner te maken, zodat meer orgaan sparende operaties mogelijk zijn. Bij een deel van de patiënten is echter nog steeds uitgebreidere chirurgie nodig, met medenemen van verschillende tot alle urogenitale organen. In **Chapter 6** wordt de invloed van deze uitgebreidere resecties op de kwaliteit van leven bestudeerd. Voor deze studie zijn patiënten met een lokaal voortgeschreden carcinoom geselecteerd en onderverdeeld in een rectumresectie (TME-chirurgie) met of zonder medenemen van andere organen. Om het effect van leeftijd nader te bestuderen werden patiënten onderverdeeld in twee leeftijdsgroepen. Uitgebreidere chirurgie leidde niet tot een mindere kwaliteit van leven ten opzichte van een standaard rectumresectie. Bij patiënten <70 jaar resulteerde een uitgebreidere resectie in een slechter lichaamsbeeld ten opzichte van de rest van de patiëntgroepen. Verrassend was dat seksueel functioneren niet gerelateerd was aan mate van chirurgie; een uitgebreidere resectie resulteerde niet in een verminderde seksuele functie t.o.v. een standaard resectie. Jonge mannen na standaard chirurgie rapporteerden de minste seksuele stoornissen.

In **Chapter 7** is de invloed van een stoma op de kwaliteit van leven bestudeerd. Afhankelijk van de hoogte van de tumor in het rectum kan er wel of geen anastomose (verbinding) aangelegd worden, resulterend in een tijdelijk of definitief stoma. Indien er

een anastomose is aangelegd en er treedt lekkage op, dan kan dit ernstige complicaties met zich meebrengen. In het ernstigste geval resulteert dit in overlijden van de patiënt. Het is bekend dat naadlekkages bij ouderen ernstigere gevolgen kunnen hebben dan bij jongere patiënten. Om ernstige complicaties te voorkomen zou gekozen kunnen worden om geen anastomose te maken en direct een definitief stoma aan te leggen. Gedacht wordt dat een stoma de kwaliteit van leven ernstig beïnvloedt. Om de invloed van een stoma op de kwaliteit van leven te bestuderen hebben we bij patiënten met een lage rectumtumor geïnccludeerd en vragenlijsten bij hen afgenomen. De patiënten zijn wederom verdeeld in twee leeftijdsgroepen (<70 en ≥70 jaar). Patiënten met een stoma rapporteerden een gelijkwaardige kwaliteit van leven ten opzichte van patiënten zonder stoma. Daarnaast rapporteerden rectumcarcinoom patiënten, ongeacht het hebben van een stoma, een nagenoeg gelijkwaardige kwaliteit van leven ten opzichte van gezonde individuen. Rekening houdend met de risico's op een naadlekkage bij oudere en kwetsbare patiënten is een definitief stoma een goede mogelijkheid, gekeken naar de kwaliteit van leven en het voorkomen van een naadlekkage.

Op basis van dit proefschrift kan worden geconcludeerd dat rectumcarcinoom patiënten na behandeling een nagenoeg gelijkwaardige kwaliteit van leven hebben t.o.v. van de normale bevolking, ongeacht de aanwezigheid van stoma, de uitgebreidheid van de tumor of de uitgebreidheid van de behandeling. Op individueel niveau zullen echter zeker beperkingen zijn die de kwaliteit van leven benadelen, maar waarschijnlijk speelt het "overleven" ongeacht de beperkingen (survival bias) een grote rol. De patiënten zijn hoogstwaarschijnlijk dankbaar dat ze van de kanker zijn genezen en leren omgaan met de beperkingen die de behandeling met zich mee heeft gebracht.

In dit proefschrift wordt opnieuw duidelijk dat de behandeling van het rectumcarcinoom een enorme negatieve impact heeft op seksueel functioneren. Behandelaars zouden meer aandacht aan dit onderwerp moeten schenken. Het bespreken of signaleren van potentiële seksuele stoornissen zou onderdeel moeten worden van de dagelijkse praktijk.

De behandeling van het rectumcarcinoom bij de oudere patiënt

Door nationale en internationale richtlijnen weten we welke behandelingen leiden tot de beste overleving. In deze richtlijnen wordt de oudere patiënt vaak buiten beschouwing gelaten. Ouderen zijn kwetsbaar door multiële comorbiditeiten, hierdoor lopen zij het risico om niet curatief behandeld te worden. Daarnaast hebben oudere patiënten een andere toekomstvisie dan jongere patiënten. Het is invoelbaar dat voor ouderen een langere levensverwachting minder waarde heeft en dat zij meer waarde hechten aan behoud van kwaliteit van leven zonder lichamelijke beperkingen en grote chirurgie. Jongere patiënten daarentegen zullen eerder streven naar de best mogelijke overleving, ongeacht de beperkingen die de behandeling met zich mee kan

brengen. Voor de clinicus is de oudere patiënt dan niet eenvoudig om goed te behandelen. Dit komt door de grote variatie in conditie en wensen van de oudere patiënten. In **Chapter 8** worden, gebruikmakend van de beschikbare literatuur, belangrijke vraagstukken in de behandeling bij ouderen besproken, waarbij het komen tot een gezamenlijk besluit, na goede voorlichting het belangrijkste aspect van de behandeling is.

De toekomstige behandeling van het rectumcarcinoom

In **Chapter 9** wordt een visie gegeven over hoe de behandeling van het rectumcarcinoom zich zal ontwikkelen. Er wordt ingegaan op de verbetering van de zorg rondom het rectumcarcinoom door nationale en internationale registratie van deze behandeling te vergelijken. Door de ontwikkelingen in diagnostiek, behandeling en het ontstaan van richtlijnen, mogen patiënten niet meer het risico lopen op foutieve diagnoses en inadequate behandeling. Vanuit het perspectief van de patiënt zou het ideaal zijn dat iedere patiënt behandeld wordt door een expert. Dit is echter onmogelijk, omdat één expert nooit in staat is iedereen te behandelen. Voor uitgebreidere tumoren is het verwijzen naar een expert centrum zeker aangewezen, maar een niet lokaal voortgeschreden tumor kan uitstekend in het eigen centrum behandeld worden. Initiatieven als “Beyond the TME collaborative” of European consensus meetings brengen experts bijeen om kennis uit te wisselen en gezamenlijke richtlijnen te maken. Door al deze initiatieven is het mogelijk dat elke arts zijn patiënt behandelt volgens “experts” opinion, resulterende in de best mogelijke uitkomst.

Conclusie

De moderne rectumcarcinoom behandeling zou een individueel patiënt gerichte behandeling moeten zijn. Bevlogen door (inter-)nationale richtlijnen zou de behandelend arts zijn patiënt moeten informeren over de verschillende behandelingen en tevens de invloed op overleving en kwaliteit van leven. Dit proefschrift geeft meer inzicht in deze belangrijke vraagstukken. Uiteindelijk ligt de crux van een goede behandeling in gezamenlijke besluitvorming.